

ACTUALITZACIÓ EN FARMACOLOGIA

Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Montserrat Bosch

Fundació Institut Català de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, HU Vall d'Hebron, Barcelona

De tot el publicat en les principals revistes de medicina i terapèutica en l'any 2008, hem seleccionat com a especialment interessants unes 200 citacions bibliogràfiques. La selecció s'ha fet a través de SIETES (www.icf.uab.cat, o bé www.sietes.org) i de les notícies i articles d'interès dels que, de manera periòdica, ens n'hem fet ressò a través de la web de la FICF. Atès que és impossible resumir i comentar tanta informació en unes poques pàgines, hem preferit dedicar aquest informe a una selecció de les novetats relacionades de manera més específica, tot i que no exclusiva, amb efectes indesitjats de medicaments i regulació de la farmacovigilància.

A la web de la Fundació Institut Català de Farmacologia, indicada anteriorment, hi trobareu l'informe complet amb totes les cites, i a la base de dades SIETES hi podeu trobar informació més exhaustiva sobre aquestes i altres qüestions.

ANTIPIILÈPTICS I SUÏCIDI

L'any 2005, després d'haver rebut notificacions de suïcidis en pacients que prenen anticonvulsivants, l'FDA va demanar als fabricants d'onze d'aquests fàrmacs que revisessin i enviessin la informació sobre tots els esdeveniments relacionats amb suïcidi que haguessin registrat en els assaigs clínics amb aquests fàrmacs. La revisió d'aquestes dades va durar gairebé tres anys. Es va fer una metanàlisi de 199 assaigs clínics controlats amb placebo sobre 11 antièpilèptics, amb un total de 43.892 participants, dels quals 27.863 havien estat aleatoritzats a l'antièpilèptic.¹

Hi va haver 4 casos de suïcidi entre els tractats amb antièpilèptics i cap en els grups placebo, així com 105 casos de pensament o comportament suïcida amb antièpilèptics, comparat amb 35 amb placebo. El risc d'aquesta darrera variable va ser de gairebé el doble [OR=1,8 (IC95%, 1,2-2,7)] entre els tractats amb antièpilèptics (0,37%), comparats amb els aleatoritzats a placebo (0,24%). Això correspon a un excés de risc de 2,1 pacients addicionals per cada 1.000 tractats. En els assaigs clínics sobre tractament de l'epilèpsia el risc va ser encara més alt [OR=3,5 (IC95%, 1,3-12,1)]. El risc va ser màxim una setmana després d'haver iniciat el tractament, es va mantenir fins al cap de 24 setmanes, i va ser independent del tipus de pacient estudiat (amb epilèpsia, trastorn bipolar, dolor neuropàtic o altres indicacions).²

Un editorial del NEJM conclouia que es tracta d'un efecte modest, però real.³ També plantejava la qüestió de la relació benefici/risc segons la indicació per a la qual s'usa cada fàrmac: no és el mateix córrer un risc per suprimir les convulsions en un pacient amb epilèpsia, que per exemple en un pacient amb fibromiàlgia, una de les indicacions (no autoritzades) per a les quals es promou la gabapentina (i ara la pregabalina). L'autor d'aquest editorial també es preguntava com és que l'FDA atribueix un increment del risc de suïcidi a tots els antièpilèptics, inclosos carbamazepina i valproat, per als quals els riscos trobats a assaigs clínics varen ser, respectivament, de 0,65 i 0,72 (vegeu la figura 1). A més, indicava que no hi ha informació relativa a fenitoïna.³

L'epilèpsia és un mercat limitat. La prevalença de la malaltia és relativament baixa i molts pacients ja estan ben controlats amb el tractament que prenen. A més, el mercat mundial és com a màxim de 2.000 milions de persones, que són les que tenen capacitat adquisitiva per pagar un antièpilèptic a preu de medicament protegit per patent. Per aquests motius, les companyies que han desenvolupat un nou fàrmac antièpilèptic busquen ampliar-ne el mercat amb noves indicacions. Sovint es promou el fàrmac per a indicacions no autoritzades, les quals són sovint malalties "inventades", de nova definició, quadres que fins fa ben poc no eren considerats veritables entitats clíniques. El cas de la promoció de gabapentina (Neurontin®) per Pfizer per a indicacions no autoritzades,⁴ per al qual ha pagat una multa de més de 400 milions de \$ als Estats Units,⁵ n'és un exemple. Es calcula que als Estats Units un 74% de les prescripcions d'antièpilèptics són per a indicacions no autoritzades.⁶ Fa pocs anys, a través de la targeta groga a Catalunya vàrem identificar una sèrie de casos greus de glaucoma i miopia atribuïts a topiramate, gairebé tots ells en pacients que el prenen, per prescripció mèdica, en indicacions no autoritzades; lamentablement no coneixem dades sobre la proporció de prescripcions en indicacions no autoritzades a Catalunya ni a Espanya.⁷

Per altra banda, ens preguntem per què les notícies sobre sancions per promoció il·legal gairebé sempre

vénen dels Estats Units o del Regne Unit, com si a Espanya no hi hagués promoció de medicaments en indicacions no autoritzades.

PSIQUIATRIA: EL MALESTAR ÉS CONVERTIT EN MALALTIA

Els valors del mercat imposen una necessitat de creixement quantitatiu. La “base científica” d’aquest creixement, que sovint és injustificat, consisteix a inventar malalties i a exagerar les virtuts dels fàrmacs que servirien per guarir-les.

Si no hi ha prou gent malalta, **s’inventen malalties**. La psiquiatria és un dels camps preferits pels inventors de malalties. Els antiepilèptics són promoguts per al “trastorn bipolar” una etiqueta *light* i fàcilment digerible de la malaltia maníaco-depressiva.

El comentari⁸ d’un llibre⁹ ens recorda un cas anàleg. S’hi descriu com la tímidesa va ser convertida en “fòbia social”, un dels exemples recents d’invenció o exageració de malalties. Amb la col·laboració de psiquiatres, periodistes i companyies farmacèutiques, la tímidesa –antany considerada una variació normal del caràcter o de la personalitat– va ser incorporada al DSM com a fòbia social o trastorn de personalitat evitadora.

L’any 1917, l’Associació Americana de Psiquiatria reconeixia 59 malalties psiquiàtriques. La introducció del DSM l’any 1952 va incrementar el nombre a 128. L’any 1968 ja n’hi havia 159, el 1980 havien augmentat a 227, el 1987 fins a 253. Actualment el DSM-IV conté 347 categories diagnòstiques en psiquiatria. En un article sobre la manipulació de la investigació clínica i del coneixement mèdic per les companyies farmacèutiques, Marcia Angell, antiga directora del NEJM, explica entre altres coses que dels 170 professionals que van contribuir a la 4^a edició del DSM de l’*American Psychiatric Association*, 95 tenien relacions financeres amb companyies farmacèutiques; tots els que varen contribuir a les seccions sobre esquizofrènia i depressió tenien aquest tipus de conflicte d’interessos.¹⁰

Apart d’inventar malalties, **s’exageren les virtuts dels fàrmacs** per tractar-les. Una de les maneres com les companyies farmacèutiques distorsionen el veritable valor terapèutic dels seus fàrmacs, en l’època de la “medicina basada en proves”, consisteix a publicar preferentment els estudis amb resultats favorables, i a oblidar o fins i tot amagar els que donen resultats dubtosos o fins i tot negatius.

A principi de l’any un article publicat al NEJM advertia de la magnitud del biaix de publicació dels assaigs clínics amb **antidepressius**. De 74 assaigs clínics amb aquests fàrmacs en el tractament de la depressió coneguts per la FDA, 38 havien donat resultats favorables al fàrmac experimental, 12 resultats dubtosos i 24 resultats negatius. Gairebé tots els favorables havien estat publicats, però gairebé cap dels desfavorables ho havia estat.¹¹ Un article publicat uns mesos després, en el qual s’hi descriu els resultats dels assaigs publicats i els no publicats amb aquests fàrmacs, comprovava que la seva eficàcia en la majoria de les formes de depressió és molt limitada, i conclouia que, en tot cas, el seu efecte beneficiós seria molt petit, i limitat a alguns pacients molt seleccionats.¹² Un comentari al BMJ recordava que el biaix de publicació no es limita als assaigs clínics amb antidepressius, tot citant assaigs clínics amb estatines i amb valdecoxib.¹³ La revista *Prescrire*, membre de la Societat Internacional de Butlletins Independents (ISDB), recordava resultats de farmacovigilància i de revisió d’assaigs clínics que indiquen que sovint els antidepressius ISRS són causa de reaccions d’agitació, irritabilitat, hostilitat, agressivitat, impulsivitat i violència, sobretot en adolescents.¹⁴

Amb els **antipsicòtics** s’han documentat fets similars. Fa gairebé vint anys es van començar a comercialitzar nous fàrmacs d’aquest grup, qualificats d’**atípics**, que van ser presentats com a gairebé desproveïts d’efectes indesitjats extrapiramidals. Malgrat que les indicacions autoritzades no han canviat molt, i continuen limitant-se bàsicament a malalties psiquiàtriques greus, l’ús d’antipsicòtics ha augmentat de manera espectacular a tot el món. Als Estats Units es calcula que un 60% de les prescripcions d’antipsicòtics són per a indicacions no autoritzades per l’FDA.⁶

Una d’aquestes indicacions és l’ús en gent gran amb demència. L’any 2004, les agències reguladores de medicaments varen advertir del risc d’ictus i augment de la mortalitat en gent gran tractada amb antipsicòtics. Els estudis recents indiquen que el risc d’accident vascular cerebral no es limita als anomenats atípics sinó a tots ells, ni tampoc no es limita als pacients amb demència, sinó a tots els tractats amb aquests fàrmacs.¹⁵

Un estudi, publicat a començaments del 2009, ha advertit que l'allargament de l'interval QT i la mort sobtada d'origen cardíac poden ser produïts tant pels antipsicòtics típics com pels atípics, i tenen relació amb la dosi.¹⁶ La incidència d'allargament de l'interval QT, segons els resultats de l'assaig clínic CATIE, seria aproximadament de 3%; la de mort sobtada en pacients tractats amb antipsicòtics seria, segons aquest nou estudi, de 3 per 1.000. Un comentari al NEJM es preguntava com és que s'ha tardat 20 anys a descobrir que aquest risc de mort sobtada és compartit pels antipsicòtics atípics, vist que la seva "seguretat" cardíaca havia estat un dels principals arguments comercials per a la seva promoció.¹⁷

Gairebé al mateix temps, una amplíssima metanàlisi de 150 assaigs clínics comparatius entre antipsicòtics, amb un total de 21.500 pacients, ha posat de manifest que la denominació d'"atípic" atorgada als antipsicòtics d'introducció més recent és injustificada: no hi ha característiques, ni d'eficàcia ni del perfil d'efectes indesitjats, que permetin distingir els nous antipsicòtics dels més antics. Dels nous antipsicòtics, només quatre es varen mostrar globalment més eficaços que els antics, contràriament al que havien fet creure els missatges comercials. En conjunt, els nous tampoc no tenen menys efectes sedants que els antics. A més, no tenen menys tendència a produir efectes extrapiramidals.¹⁸ Un comentari editorial acompanyant a la revista *Lancet* concloua que els anomenats antipsicòtics atípics no tenen característiques que permetin diferenciar-los dels antics, no són més eficaços, no milloren determinats símptomes en particular, no tenen un patró d'efectes indesitjats diferents, i són més cars. "Els antipsicòtics atípics es poden considerar com a pura invenció, hàbilment manipulada per la indústria farmacèutica" i es lamentava que aquest engany hagi durat 20 anys.¹⁹

Els nous fàrmacs acostumen a arribar envoltats d'una aura d'eficàcia i seguretat. Amb el temps, amb l'experiència, i en gran part mercès als sistemes de farmacovigilància, l'optimisme inicial es va moderant. Al 2008 hem conegut nova informació sobre els problemes de seguretat associats a la **vareniclina**, un fàrmac promogut per a la deshabitució tabàquica. Després d'un any i mig de comercialització als Estats Units, s'havien notificat, entre altres, gairebé un miler de casos d'efectes neuropsiquiàtrics associats a aquest fàrmac, entre ells comportament suïcida, hostilitat, paranoia, al·lucinació, convulsió, lesions accidentals, alteracions del ritme cardíac i més de 500 casos d'alteració de la glucèmia.²⁰ Tot plegat va motivar que l'Administració Federal d'Aviació i el Ministeri de Defensa en prohibissin l'ús a pilots i controladors aeris...²¹ A Espanya no tenim notícia d'accions similars.

TRACTAMENT DE LA HIPERTENSIÓ ARTERIAL

L'any 2008 s'han publicat tres nous grans assaigs sobre el tractament de la hipertensió arterial.

A l'anomenat ACCOMPLISH, s'hi va comparar una combinació d'un IECA més amlodipina, amb una d'un IECA més hidroclorotiazida, en més d'11.500 pacients hipertensos de risc cardiovascular elevat. La combinació amb amlodipina va ser superior, en termes de prevenció de la morbimortalitat cardiovascular.²²

En l'assaig ONTARGET, amb un disseny de no inferioritat en més de 25.000 pacients, s'hi va veure que ramipril (10 mg al dia) no és diferent de telmisartan (80 mg al dia), i que la combinació d'ambdós no és millor a cada fàrmac per separat, i dona lloc a més efectes indesitjats, entre ells més disfunció renal.^{23,24}

L'assaig HYVET, en gairebé 4.000 pacients hipertensos de més de 80 anys, va confirmar l'efecte beneficiós sobre la taxa d'ictus i sobre la mortalitat del tractament amb un anàleg dels diürètics tiacídics (indapamida).²⁵ Els assaigs clínics sobre tractament de la hipertensió arterial, amb nombres elevats de pacients, afegixen relativament poc al que ja sabem: que la magnitud de l'efecte preventiu del tractament depèn sobretot del grau de reducció de les xifres tensionals. Després de la publicació de l'assaig ALLHAT, els nous assaigs clínics semblen més dissenyats per situar determinats fàrmacs i combinacions en el mercat de la hipertensió (1.000 milions de persones amb hipertensió a tot el món)²⁶ que cap altra cosa. L'elecció del fàrmac ha de dependre de la comorbiditat i de les preferències del pacient, en termes del que anomenem qualitat de vida.²⁶

Ha sortit al mercat un nou antihipertensiu, l'**aliskirèn**, un inhibidor directe de la renina. De moment, no hi ha prou experiència en assaigs clínics sobre el seu efecte protector de la morbimortalitat cardiovascular, i per tant no se'l pot considerar un avenç tangible, en comparació amb els IECA.²⁷

COM A MÍNIM 3 DE CADA 10 PACIENTS TRACTATS AMB CLOPIDOGREL NO RESPONEN AL FÀRMAC

El final de l'any ens va sorprendre amb la publicació gairebé simultània de quatre estudis que indiquen que el clopidogrel podria no exercir el seu efecte antiagregant plaquetari en una tercera part dels pacients tractats. Unes setmanes abans, s'havien publicat estudis que indicaven que en pacients que reben simultàniament clopidogrel i omeprazol (que deuen ser una proporció important dels tractats amb el primer), el clopidogrel podria no ser-hi tampoc efectiu.

El clopidogrel és un profàrmac, que ha de ser activat a un metabòlit actiu. Aquesta activació es produeix al fetge, i és mitjançada per una de les isoformes del citocrom P450, el CYP2C19. Aproximadament un 30% de la població de raça blanca té una isoforma defectuosa d'aquest enzim, i per tant és incapaç de convertir-lo en el seu metabòlit.

En un treball s'hi varen analitzar els fenotips metabolitzadors a través del CYP2C19 de 162 persones que havien participat com a voluntaris sans en estudis sobre la seva farmacocinètica i la seva farmacodinàmia. S'hi va observar que els portadors d'un polimorfisme genètic determinant de poca capacitat metabolitzadora del CYP2C19 converteixen molt poc clopidogrel en el seu metabòlit actiu, i a més tenen poc efecte antiagregant plaquetari després de l'administració de dosis normals o altes de clopidogrel.²⁸ El mateix article descrivia una anàlisi en 1.475 pacients inclosos en un assaig clínic (TRITON TIMI 38) i aleatoritzats a rebre tractament amb clopidogrel; s'hi va observar que els portadors del polimorfisme metabolitzador lent per la via del CYP2C19 tenien una morbiditat cardiovascular un 53% més alta (12,1% comparat amb 8%) que els aleatoritzats a clopidogrel amb CYP2C19 funcionant.

En un segon article, s'hi varen analitzar més de 2.200 pacients consecutius amb infart de miocardi, que van rebre tractament de prevenció secundària amb clopidogrel.²⁹ S'hi varen analitzar diversos determinants genètics de la farmacocinètica i la farmacodinàmia del clopidogrel, i s'hi va observar que els portadors de la variant deficient del CYP2C19 tenien una morbiditat de gairebé el doble que la dels no portadors (21,5% comparat amb 13,3%).

En el tercer article s'hi descrivia un estudi en 259 pacients consecutius joves amb infart de miocardi que varen rebre tractament amb clopidogrel.³⁰ La morbiditat cardiovascular va ser quatre vegades més gran en els portadors de la variant genètica determinant de funció reduïda del CYP2C19.

Els editorials acompanyants s'han preguntat si la "resistència" al clopidogrel en els pacients deficitaris en CYP2C19 es podria superar amb dosis més altes, i han anunciat la imminent arribada al mercat de nous fàrmacs (per ex., el prasugrel), que no dependrien de la via del CYP2C19 per a exercir el seu efecte antiagregant plaquetari.^{31,32} Un d'ells va concloure que la determinació del genotip dels pacients amb síndrome coronària aguda no és necessàriament la solució adequada, i calen més estudis per validar-ne l'ús.³² No hi ha una prova de laboratori d'ús general disponible per determinar el fenotipus hidroxilador CYP2C19, ni tampoc per determinar l'acció farmacodinàmica del clopidogrel sobre les plaquetes.

En aquest context, cal recordar que, excepte en pacients que han patit recentment una síndrome coronària aguda,³³ en els pacients amb antecedent d'infart de miocardi, ictus o arteriopatia perifèrica el clopidogrel no té més eficàcia preventiva que l'àcid acetilsalicílic a dosis de 75-100 mg al dia.^{34,35}

El mes de novembre de 2008, els resultats preliminars d'un estudi observacional presentat a la reunió anual de l'*American Heart Association* van mostrar que el risc d'infart de miocardi i d'ictus en pacients amb stents coronaris tractats amb clopidogrel augmentava si també prenen inhibidors de la bomba de protons (IBP), com esomeprazol, omeprazol, rabeprazol, pantoprazol o lansoprazol. Es van seguir més de 14.000 pacients a partir d'una base de dades i es va observar que en pacients que no havien patit un infart, un 32,5% dels tractats amb clopidogrel i un IBP van presentar un esdeveniment greu durant l'any després de la cirurgia de l'stent, en comparació de 21,1% dels tractats amb clopidogrel sol. No obstant, en una subanàlisi de l'assaig CREDO (també presentat a la reunió) no es van observar diferències en els esdeveniments cardiovasculars entre els pacients tractats amb clopidogrel i els tractats amb la combinació de clopidogrel amb un IBP ([Nota de premsa](#)).

En un assaig clínic 124 pacients sotmesos a implantació d'un stent coronari i tractats amb la combinació de clopidogrel i AAS, es va observar una reducció de l'efecte del clopidogrel en els aleatoritzats a

omeprazol en comparació del grup placebo després de 7 dies de tractament.³⁶ S'ha suggerit que els IBP redueixen l'efecte del clopidogrel, probablement pels efectes metabòlics competitiu sobre el CYP2C19.³⁷

Mentre no es disposi de noves dades que confirmen aquesta possible interacció, seria prudent reservar l'ús dels IBP, juntament amb antiagregants, per als pacients de més risc, com d'edat avançada (més de 70 anys) o amb antecedent d'ulcus o d'hemorràgia gastrointestinal, que no hagin rebut tractament eradicador d'*Helicobacter pylori*.

La majoria dels pacients tractats amb clopidogrel al nostre medi no prenen AAS de manera simultània. No obstant, n'hi ha que prenen tractament antiagregant dual. Convé recordar que la combinació de clopidogrel i AAS ha estat estudiada en diverses indicacions, sobretot en pacients d'alt risc de trombosi, com els portadors d'un stent coronari, en la síndrome coronària aguda sense elevació del segment ST, o en el període agut d'un infart de miocardi (IAM) amb elevació del segment ST. Tot i que alguns autors ja en recomanen l'ús en algunes d'aquestes indicacions, l'efecte beneficiós addicional és modest i en alguns estudis ha augmentat el risc de sagnat major. En assaigs clínics, un 11% dels pacients han d'abandonar el tractament a causa d'hemorràgies. Suposem que en la pràctica clínica habitual aquest percentatge deu ser més alt.

DUBTES SOBRE L'EFICÀCIA I LA TOXICITAT D'EZETIMIBA

La combinació de simvastatina i ezetimiba mostra poca eficàcia clínica en pacients amb estenosi aòrtica i s'associa a un augment del risc de càncer, segons els resultats d'estudis recents.

L'assaig **ENHANCE**, en 720 pacients amb hipercolesterolèmia familiar, es va dissenyar per avaluar si afegir ezetimiba a simvastatina (80 mg) alenteix més la progressió de l'aterosclerosi que la simvastatina sola.³⁸ Els resultats suggereixen que l'ezetimiba no alenteix la progressió de la placa d'aterosclerosi, i fins i tot la pot augmentar. Després de 2 anys, el gruix mitjà de la placa a la caròtida en els tractats amb la combinació d'ezetimiba i simvastatina va augmentar el doble que en els tractats amb simvastatina sola, tot i que la diferència no va ser significativa i que en els pacients tractats amb ezetimiba les LDL es van reduir més. Malgrat que no s'hi van avaluar variables clíniques, aquests resultats fan dubtar de l'eficàcia d'ezetimiba, així com sobre l'aprovació dels fàrmacs a partir del seu efecte sobre el colesterol, la promoció i l'ètica dels investigadors i dels laboratoris farmacèutics.³⁹

L'ezetimiba s'ha promogut en combinació amb una estatina, amb l'argument que permet aconseguir reduccions de les LDL i reduir la dosi de l'estatina, però no s'ha mostrat més segura que augmentar la dosi de l'estatina. Aquestes troballes confirmen la sospita que en reduir la dosi de l'estatina es pot estar negant un efecte beneficiós en termes de prevenció d'esdeveniments cardiovasculars. Per tant, quan els canvis d'estil de vida no són suficients per reduir el colesterol, i sobretot en pacients que han patit un infart de miocardi, les estatines s'han mostrat eficaces per prevenir la morbimortalitat cardiovascular. Abans de considerar l'ezetimiba, s'hauria de maximitzar la dosi d'estatina i considerar altres hipolipemians.

Després es va publicar l'estudi SEAS (*Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis*), en 1.873 pacients amb estenosi aòrtica. Després d'un seguiment de més de 4 anys, no hi va haver diferències significatives en una variable combinada d'esdeveniments cardiovasculars greus entre els tractats amb la combinació de simvastatina (40 mg) i ezetimiba (10 mg) al dia en comparació de placebo, malgrat la reducció de les xifres de colesterol en els tractats. L'augment de la incidència de càncer observat en els pacients tractats (11,1%) en comparació de placebo (7,5%) va motivar que l'FDA anunciés que aquest possible risc seria examinat amb més detall. En una anàlisi combinada d'aquest estudi i dos estudis en curs, s'hi va observar un augment no significatiu de la mortalitat per càncer amb ezetimiba, però no de la incidència de càncer.⁴⁰

Un article editorial revisa la possible naturalesa causal de la relació entre ezetimiba i càncer trobada a l'assaig SEAS, i conclou que aquesta relació no es pot descartar.^{41,42} Mentre no s'aclareixin els dubtes sobre el possible risc de càncer associat a l'ús d'ezetimiba, i atès que no afegeix un efecte clínic beneficiós, cal ser prudent i considerar altres hipolipemians.

TRACTAMENT DE LA HIPERCOLESTEROLÈMIA EN NENS?

Ja fa anys que es reconeix que els nens són orfes terapèutics, perquè els assaigs clínics amb nous medicaments s'acostumen a fer en població adulta. En els darrers anys, la FDA i l'EMEA, per tal d'estimular la investigació farmacològica-clínica en nens, varen oferir estímuls a la indústria farmacèutica per fer assaigs clínics en pediatria. Aquests estímuls han consistit en allargaments variables de l'exclusivitat de mercat conferida per la patent. El resultat, certament inesperat, ha estat la proliferació d'abundant bibliografia sobre malalties i factors de risc que tradicionalment han atret poc interès en investigació en pediatria: hipertensió arterial, hipercolesterolèmia, depressió, trastorn bipolar, etc. Incloem en aquest recull dos articles sobre la recent recomanació de l'Acadèmia Americana de Pediatria sobre el cribatge del colesterol i el tractament de la hipercolesterolèmia en nens. Aquesta societat recomana iniciar el tractament amb estatinas a partir dels 8 anys.^{43,44}

En contrast amb aquestes concepcions, reproduïm també una crítica sobre el valor de la hipercolesterolèmia com a factor de risc cardiovascular, que recorda no sols "el que es publica" (sovint perquè és el que es paga per fer i per publicar), sinó també el que es va publicar fa temps, quan la investigació mèdica no estava tan tenyida com ara de valors comercials.⁴⁵

DIABETIS

TRACTAMENT HIPOGLUCEMIANT INTENSIU EN DIABÈTICS

En pacients diabètics, un tractament **hipoglucemiament intensiu** per assolir xifres d'hemoglobina glicosilada de menys d'un 6% no redueix els esdeveniments cardiovasculars majors, segons els resultats dels estudis ACCORD i ADVANCE.

El mes de febrer de 2008 s'anunciava l'aturada d'una part de l'assaig ACCORD, després que una anàlisi intermèdia mostrés un augment de la mortalitat en el grup de tractament hipoglucemiament intensiu.

A l'assaig ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) s'hi van aleatoritzar 10.251 pacients diabètics d'alt risc cardiovascular a un tractament hipoglucemiament intensiu (per assolir una xifra d'hemoglobina glicosilada de menys del 6%) o bé tractament estàndard (per aconseguir una xifra d'entre 7 i 7,9%). Es va aturar la branca de tractament intensiu després que s'observés un augment de la mortalitat en aquests pacients. La variable principal combinada d'infart de miocardi, ictus i mort cardiovascular no va ser diferent entre els grups. Els autors conclouen que el tractament hipoglucemiament intensiu s'associa a un augment de la mortalitat (malgrat que s'obtinguin xifres més baixes d'hemoglobina glicosilada) i no redueix la morbiditat cardiovascular.⁴⁶

A l'assaig ADVANCE s'hi va comparar un tractament intensiu que incloïa l'ús de gliclacida (per assolir una hemoglobina glicosilada de 6,5% o menys) amb un tractament estàndard en 11.140 pacients diabètics. Després de cinc anys, no es van observar diferències entre els dos grups en els esdeveniments macrovasculars ni en la mortalitat, tot i que el tractament intensiu va reduir la incidència de nefropatia.⁴⁷

Tot i que en els dos estudis es compara una intervenció terapèutica agressiva i una d'estàndard i s'hi van incloure pacients amb característiques similars, diferències importants entre ells. A l'assaig ACCORD un 92% dels pacients del grup de tractament intensiu van rebre rosiglitazona, comparat amb menys d'un 20% a l'ADVANCE, però els autors no atribueixen l'augment de la mortalitat a aquest fàrmac.⁴⁸ Malgrat les diferències, els resultats d'ambdós estudis suggereixen que intentar assolir xifres d'hemoglobina glicosilada inferiors a les recomanades actualment no aporta un efecte beneficiós sobre el pronòstic cardiovascular.⁴⁹

En un assaig obert, en prop de 1.800 homes diabètics amb xifres d'hemoglobina glicosilada de 7,5% o més, el tractament hipoglucemiament intensiu tampoc no va reduir la morbiditat cardiovascular, comparat amb un tractament estàndard. Els altres factors de risc cardiovascular van ser tractats de manera idèntica en ambdós grups. Tot i que en el grup de tractament intensiu s'hi va aconseguir reduir més les xifres d'hemoglobina glicosilada al cap de sis mesos, el nombre d'esdeveniments cardiovasculars greus va ser similar en ambdós grups després de 5,6 anys de seguiment.⁵⁰

S'ha suggerit que la resistència a la insulina o la hiperinsulinèmia podrien predir un augment del risc

cardiovascular i que podria ser convenient intentar també una regulació agressiva de les concentracions d'insulina o de la resistència a la insulina, i no sols una regulació agressiva de la glucèmia.⁵¹ Malgrat aquestes incerteses, en les persones amb diabetis es recomana regular la hipertensió, la dislipèmia i altres factors de risc cardiovasculars per prevenir la morbimortalitat cardiovascular.

AAS EN PREVENCIÓ PRIMÀRIA EN DIABÈTICS

L'ús d'àcid acetilsalicílic (AAS) en pacients amb factors de risc però sense malaltia cardiovascular és motiu de controvèrsia. Els resultats de dos estudis recents coincideixen amb els d'estudis previs.

En un assaig clínic de disseny factorial, prop de 1.300 pacients adults amb diabetis de tipus 1 o 2 i malaltia arterial perifèrica assintomàtica van ser aleatoritzats a un dels quatre grups: AAS, un antioxidant, la combinació d'AAS més un antioxidant, o bé placebo. Després d'un seguiment de gairebé 7 anys, no hi va haver diferències entre els grups en les dues variables principals: la primera, una combinada de mort per cardiopatia isquèmica o accident vascular cerebral (AVC), AVC o infart no mortals, o amputació per sobre del turmell per causa isquèmica, i la segona, mort per cardiopatia isquèmica o AVC.⁵²

Segons l'editorial acompanyant, els resultats de set assaigs clínics mostren que l'AAS no és eficaç en prevenció primària cardiovascular, fins i tot en pacients d'alt risc, i només s'hauria de prescriure en pacients amb malaltia cardiovascular simptomàtica establerta.⁵³

En el segon assaig s'hi van incloure 2.539 pacients japonesos amb diabetis de tipus 2 sense antecedents d'arteriosclerosi.⁵⁴ Després d'un seguiment de prop de 4 anys, en els pacients tractats amb AAS a dosis baixes (80-100 mg al dia) es va observar una reducció no significativa del risc de la variable principal combinada de cardiopatia isquèmica mortal o no mortal, ictus mortal o no mortal, i malaltia arterial perifèrica, en comparació dels no tractats. No hi va haver diferències en la mortalitat total. En una anàlisi del subgrup de pacients de 65 anys o més, s'hi va observar una reducció marginalment significativa de la incidència de la variable principal en els tractats amb AAS en comparació dels controls. El tractament antiagregant es va associar a un augment del risc d'hemorràgia gastrointestinal i retiniana. Segons els autors, aquestes troballes s'han d'interpretar en el context d'una baixa incidència de cardiopatia isquèmica al Japó i del tractament habitual dels factors de risc.

Mentre s'esperen els resultats de dos assaigs en curs per ajudar a aclarir l'eficàcia de l'AAS en la prevenció cardiovascular primària en pacients diabètics (ASCEND i ACCEPT-D), la decisió de prescriure AAS s'hauria de fer de manera individual després d'una valoració acurada dels efectes beneficiosos esperats i del risc d'hemorràgia.⁵⁵

RISC DE FRACTURES AMB GLITAZONES

Els resultats d'un estudi de casos i controls publicat el 2008 mostren que el tractament amb glitazones durant un any o més pot augmentar el risc de fractures en els pacients tractats.⁵⁶ Una metanàlisi publicada a finals d'any en confirma les troballes i mostra que el tractament prolongat amb glitazones s'associa al doble de risc de fractures entre les dones tractades.⁵⁷

L'any 2007 es va descriure un augment del risc de fractures en dones tractades amb rosiglitazona o pioglitazona. En l'estudi ADOPT i en l'assaig PROactive s'hi van registrar increments de la incidència de fractures òssies distals (de braç, mà i peu) amb rosiglitazona (9,3%) i pioglitazona (5,1%) en comparació dels controls (4,27% i 2,5%, respectivament).

En l'estudi de casos i controls, a partir d'una base de dades britànica, es van identificar 1.020 adults diabètics que van presentar alguna fractura amb un traumatisme poc intens i prop de 4.000 pacients diabètics sense fractura. L'ús actual de pioglitazona o rosiglitazona durant 12 a 18 mesos es va associar amb un augment significatiu, de 2,4 vegades, del risc de fractura, en comparació dels no tractats. Aquesta associació era independent de l'edat i el sexe, i tendia a augmentar amb la dosi. L'ús d'altres

hipoglucemians, com la metformina o una sulfonilurea, no es va relacionar amb un augment del risc de fractura. Tot i que no se'n coneix el mecanisme, s'ha suggerit que aquests fàrmacs inhibirien l'osteoblastogènesi com a conseqüència de l'activació del PPAR-gamma.

En la metaanàlisi es van analitzar les dades de 10 assaigs clínics i dos estudis observacionals en més de 40.000 participants. L'ús de rosiglitazona i pioglitazona durant un any o més es va associar a un augment significatiu del risc de fractura a partir dels 10 assaigs clínics. En cinc assaigs clínics es va observar un augment significatiu del risc de fractura en dones, però no en homes. Els autors conclouen que l'ús prolongat de glitazones duplica el risc de fractures en dones amb diabetis, sense un augment significatiu del risc en homes.

ANTICOLINÈRGICS EN LA MPOC

En un estudi de **casos i controls** publicat el setembre de 2008, el tractament amb ipratropi es va associar a un augment de la mortalitat cardiovascular en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC).⁵⁸ S'hi va observar un risc més elevat de mort cardiovascular entre els tractats amb ipratropi durant els sis mesos previs, comparats amb els controls que no havien rebut ipratropi en el mateix període. Atès aquest possible risc, els autors conclouen que cal precaució en l'ús d'aquests fàrmacs en pacients amb diagnòstic recent de MPOC. En canvi, l'ús de corticoides inhalats es va associar a una disminució de les morts de causa cardiovascular. Uns mesos abans l'FDA havia anunciat que revisaria les dades de toxicitat del tiotropi, arran d'un possible risc d'ictus en pacients tractats.

Els resultats d'una **metanàlisi** d'assaigs clínics recent mostren que el tractament amb anticolinèrgics inhalats (ipratropi o tiotropi) en pacients amb MPOC s'associa a un augment del risc d'esdeveniments cardiovasculars.⁵⁹ S'hi van incloure 17 assaigs (12 amb tiotropi i 5 amb ipratropi) en prop de 15.000 pacients amb MPOC aleatoritzats a un anticolinèrgic inhalat o bé a tractament de control (placebo, salmeterol, salmeterol i fluticasona, o salbutamol). Després d'un seguiment d'entre 6 setmanes i 5 anys, els pacients tractats amb anticolinèrgics van presentar un risc significativament més elevat d'una variable combinada de mort cardiovascular, infart de miocardi i ictus (1,8%) que els controls (1,2%). Quan es van analitzar per separat els estudis segons la durada, el risc de la variable combinada es mantenia significativament elevat en els assaigs a llarg termini, mentre que l'augment de risc en els estudis de durada més breu no era estadísticament significatiu. Els autors conclouen que en els pacients amb MPOC tractats amb anticolinèrgics a llarg termini, cal vigilar-hi especialment el risc d'aparició d'esdeveniments cardiovasculars.

Els resultats de l'assaig UPLIFT, publicat l'octubre passat, mostren que en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) moderada o greu, el tiotropi no redueix el deteriorament de la **funció pulmonar**, encara que en millori els símptomes.⁶⁰ Prop de 6.000 pacients amb MPOC moderada o greu van ser aleatoritzats a tiotropi o bé placebo, dels quals només un 60% van completar 45 mesos de tractament. No hi va haver diferències significatives en la taxa de deteriorament del FEV1, variable principal de l'estudi. El tractament amb tiotropi es va associar a una millora del FEV1 i de la qualitat de vida, i a una reducció del nombre d'exacerbacions (de 0,85 per pacient i any a 0,73 per pacient i any), però no va reduir el nombre d'ingressos per exacerbacions. La mortalitat va ser similar entre els dos grups.

Els resultats d'aquest assaig confirmen els d'estudis previs de menys durada: que el tiotropi té una eficàcia modesta en el tractament de la MPOC, i mostren que no atura el deteriorament de la malaltia. També mostren un increment de la incidència de retenció urinària, explicable atès l'efecte anticolinèrgic del tiotropi, i un increment, sense explicació biològica, de la mortalitat per càncer de pulmó.⁶¹ No resolen, no obstant, els dubtes sobre l'augment del risc cardiovascular observat en la metaanàlisi, perquè l'assaig no va ser dissenyat per avaluar els esdeveniments cardiovasculars.⁶²

RISC DE FRACTURA PER INHIBIDORS DE LA BOMBA DE PROTONS

L'any 2006 un estudi en la base de dades d'atenció primària britànica GPRD va suggerir que l'ús prolongat d'inhibidors de la bomba de protons podria augmentar el risc de fractura.⁶³ En aquella ocasió, es va recordar que aquests fàrmacs, a causa de la hipoclorhídria que produeixen, inhibeixen l'absorció gastrointestinal del calci.

Al 2008, un nou estudi, realitzat a una altra base de dades, a Canadà, basat en l'anàlisi de gairebé 15.000 casos de fractura presumptament osteoporòtica i gairebé 50.000 controls sense fractura, ha confirmat les troballes inicials.⁶⁴ L'ús d'aquests fàrmacs augmentaria de manera significativa el risc de fractura osteoporòtica només després d'una exposició prolongada, de 5 a 7 anys. S'hi va trobar un augment del risc de fractura de coll de fèmur al cap de cinc anys d'ús, i un augment del de qualsevol tipus de fractura al cap de set anys. Es van excloure els casos i controls que prenen medicació per a l'osteoporosi, i això fa més convincents les troballes. Atès que l'ús d'aquests fàrmacs està molt estès (99 DDD per 1.000 habitants i dia a Catalunya), i atès que una proporció elevada de pacients els pren des de fa llarg temps, com a acompanyants d'altres fàrmacs, aquest risc pot tenir un impacte sobre la incidència de fractures en gent gran.

RISC DE FIBRIL·LACIÓ AURICULAR ASSOCIAT A BIFOSFONATS

L'any 2007, a l'assaig HORIZON, en el qual es va avaluar l'administració d'una infusió anual d'àcid zoledrònic per a la prevenció secundària de fractura de coll de fèmur en dones en edat postmenopàusica, s'hi va trobar un increment inesperat de la incidència de fibril·lació auricular (FA) entre les tractades.⁶⁵ Això va plantejar el dubte de si l'associació era veritablement causal, i de si l'efecte era específic de l'àcid zoledrònic en infusió, o bé comú a tots els bifosfonats. De manera immediata, es va publicar una anàlisi d'aquesta qüestió en l'assaig FIT (*Fracture Intervention Trial*), amb alendronat en gairebé 6.500 dones en edat postmenopàusica, amb uns cinc anys de seguiment. S'hi va observar que l'alendronat augmenta el risc de FA, d'1 a 2% al cap d'uns 4,5 anys de tractament.⁶⁶ Els estudis observacionals sobre aquesta qüestió han donat resultats discordants,^{67,68} però el fet que hagi estat observada i confirmada en assaigs clínics fa pensar que deu tractar-se d'una relació causal.

BIFOSFONATS-DOLOR OSSI INTENS

A principis d'any, la FDA va alertar sobre el risc de dolor generalitzat causat per bifosfonats. Aquests quadres poden passar desapercebuts, perquè molt sovint els presenten pacients que ja es queixaven de dolors osteo-articulars. Per això, i atès l'ús ampli que es fa dels bifosfonats, davant un(a) pacient amb dolor localitzat o generalitzat de tipus osteo-articular, cal preguntar per l'ús d'aquests fàrmacs, i provar si el quadre millora amb la seva retirada.⁶⁹

ALTRES QÜESTIONS DE FARMACOVIGILÀNCIA

Hem seleccionat l'estudi de van der Hoof et al realitzat als Països Baixos, amb mètodes acurats d'obtenció i integració de la informació clínica en atenció primària i en hospitals, va confirmar que els anticoagulants i antiagregants plaquetaris són a la primera causa d'ingrés hospitalari a causa d'efectes adversos de medicaments, i va identificar els quimioteràpics antineoplàstics com a una causa també quantitativament important d'ingrés hospitalari.⁷⁰ També hem inclòs una metanàlisi d'assaigs clínics amb dades individuals de pacients, sobre els efectes indesitjats cardiovasculars de celecoxib, en la qual es comprova que la seva incidència té relació amb la dosi d'aquest AINE selectiu sobre la COX-2.⁷¹ A títol de curiositat, incloem també la descripció d'un cas de crisi hipertensiva per ingesta de regalèssia,⁷² que no és la primera que es descriu a casa nostra.⁷³

ELS ASSAIGS CLÍNICS PROMOGUTS PER COMPANYIES FARMACÈUTIQUES. UN SISTEMA TRENCAT

Quatre anys després de la retirada del rofecoxib del mercat a causa dels seus efectes adversos, encara es coneixen detalls sobre la manipulació fraudulenta dels resultats d'assaigs clínics amb aquest fàrmac per part del laboratori fabricant. En judicis per reclamacions als Estats Units, els jutges han obligat a la companyia a fer públics els seus documents interns relatius a la gestió de la investigació amb aquest fàrmac. Els articles de Psaty i Kronmal⁷⁴ i de Sox i Rennie⁷⁵ descriuen les maneres com es "dissimulaven" els casos d'infart de miocardi i de mort en els informes sobre assaigs clínics, com es van publicar articles amb resultats deliberadament manipulats, i com es va enganyar la FDA i els membres dels seus comitès assessors. L'accés als documents interns de la companyia també va posar de manifest que els articles

sobre assaigs clínics sobre rofecoxib havien estat escrits per personal de la companyia, i que sovint el lloc de primer firmant o de firmant únic havia estat ofert a investigadors universitaris que no n'eren autors, sovint no hi tenien res a veure, i generalment no declaraven haver rebut ingressos de la companyia.⁷⁶ Comentant aquests articles, Marcia Angell escriu que el biaix en la manera de realitzar i publicar la investigació promoguda per la indústria no és inusual, i de cap manera es limita a Merck.¹⁰ En els últims vint anys, la indústria farmacèutica ha obtingut un control sense precedents sobre l'avaluació dels seus propis productes, diu Angell. La indústria dissenya els assaigs, n'analitza els resultats, escriu els articles i decideix si es publiquen, on i com. En els assaigs multicèntrics, els "autors" no acostumen a tenir ni tan sols accés als seus propis resultats. De fet, els anomenats "investigadors" dels assaigs clínics s'han convertit en poca cosa més que mà d'obra llogada, que subministra pacients i recull dades segons un protocol dictaminat pel patrocinador, diu Angell. "Si s'examina el conjunt d'aquests fets, seria ingenu creure que el biaix és només qüestió d'alguns casos aïllats... Per tenir una informació vàlida i fiable, el metge ja no pot confiar en les revistes científiques." I conclou dient que és absurd que les companyies farmacèutiques siguin les responsables de l'avaluació dels seus propis productes, i que cal crear un Institut per als Assaigs Clínics amb Medicaments a l'NIH, que administri els assaigs clínics, inclosos els anteriors a la comercialització dels nous fàrmacs.

Un altre aspecte de la bioètica de la investigació clínica en éssers humans el va donar un reportatge del *Wall Street Journal* del qual informava el NEJM: una gran companyia multinacional farmacèutica "usa" persones sense sostre per fer els seus assaigs clínics sobre seguretat de medicaments.⁷⁷

PER ACABAR...

La manera com descrivim la felicitat depèn de cada persona, i del moment o la situació en què es trobi. El metge es troba cada dia més sovint fent front al malestar de les persones, davant de "problemes" que no arriben a ser malalties, però encara estem lluny de pensar que sigui responsable de la "felicitat" dels seus pacients.

Fa poques setmanes el BMJ publicava un estudi sobre més de 4.700 persones de l'Estudi de Framingham, que havien estat examinades durant 20 anys. S'hi va veure que la **felicitat**, com la salut, és un fenomen de xarxa, que s'acumula en grups que s'estenen fins a tres graus de separació (de familiars, amics, veïns, coneguts, etc.): per exemple, els amics dels amics dels nostres amics.⁷⁸

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Guha M. Anti-epileptics to get suicide warning in the EU. *Scrip* 2008;3425/26:13. [ID 84792](#)
2. Sutter S. US panel rejects epilepsy drug "black box" warning. *Scrip* 2008;3379:4. [ID 83564](#)
3. Avorn J. Drug warnings that can cause fits - Communicating risks in a data-poor environment. *N Engl J Med* 2008;359:991-94. [ID 83910](#)
4. Faigen N. Pfizer manipulated Neurontin studies, experts allege in fraud case. *Scrip* 2008;3405/06:30-31. [ID 84225](#)
5. Anónimo. Pfizer to pay \$430 million to settle Neurontin fraud case. *Scrip* 2004;2953:16. [ID 70243](#)
6. Stafford RS. Regulating off-label drug use - Rethinking the role of the FDA. *N Engl J Med* 2008;358:1427-29. [ID 82522](#)
7. Cereza G, Pedrós C, Garcia N, Laporte J-R. Topiramate in non-approved indications and acute myopia or angle closure glaucoma. *Br J Clin Pharmacol* 2005;60:578-79. [ID 75276](#)
8. Wessely S. How shyness became social phobia. *Lancet* 2008;371:1063-64. [ID 82491](#)
9. Lane C. *Shyness: How normal behavior became a sickness*. Yale University Press, 2008.
10. Angell M. Industry-sponsored clinical research. A broken system. *JAMA* 2008;300:1069-71. [ID 83907](#)
11. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60. [ID 81978](#)
12. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial severity and antidepressant benefits: a meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine* 2008;5:45. [ID 82220](#)
13. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ* 2008;336:532-34. [ID 82333](#)
14. Anònim. Antidépresseurs IRS et violence. *Prescrire* 2008;28:431-32. [ID 83101](#)
15. Douglas IJ, Smeeth L. Exposure to antipsychotics and risk of stroke: self controlled case series study. *BMJ* 2008;337:616. [ID 83977](#)
16. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-35. [ID 84996](#)
17. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death - How should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294-96. [ID 84997](#)
18. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet* 2009;373:31-34. [ID 84954](#)
19. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet* 2009;373:4-5. [ID 84942](#)
20. Anónimo. Varénicline: diabètes, troubles neuropsychiques, cardiaques, cutanés. *Prescrire* 2008;28:836. [ID 84381](#)
21. Faigen N. US group urges "broad warning" on accident risks with Chantix. *Scrip* 2008;3409/3410:27. [ID 84389](#)
22. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V, Gupte J, Gatlin M, Velazquez EJ, for the ACCOMPLISH trial investigators. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* 2008;359:2417-18. [ID 84603](#)
23. The ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59. [ID 82635](#)
24. Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M, Dyal L, Schumacher H, Pogue J, Wang X, Maggioni A, Budaj A, Chaithiraphan S, Dickstein K, Keltai M, Metsärinne K, Oto A, Parkhomenko A, Piegas LS, Svendsen TL, Teo KK, Yusuf S, on behalf of the ONTARGET Investigators. Renal outcomes with telmisartán, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2008;372:547-53. [ID 83789](#)
25. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, Staessen JA, Liu L, Dumitrascu D, Stoyanovsky V, Antikainen RL, Nikitin Y, Anderson C, Belhani A, Forette F, Rajkumar C, Thijs L, Banya W, Bulpitt CJ, for the HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887-98. [ID 81922](#)
26. Chobanian AV. Does it matter how hypertension is controlled? *N Engl J Med* 2008;359:2485-88. [ID 84604](#)
27. Anónimo. Aliskiren/hydrochlorothiazide (Tekturna HCT) for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 2008;50:65-68. [ID 83888](#)
28. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, Walker JR, Antman EM, Macias W L, Braunwald E, Sabatine MS. Cytochrome P-450 polymorphisms and response to clopidogrel.

- N Engl J Med 2009;360:0001-1111. [ID 84677](#)
29. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, Quteineh L, Drouet E, Méneveau N, Steg G, Ferrières J, Danchin N, Becquemont L, French registry of Acute ST-Elevation and Non-ST_Elevation Myocardial Infarction (FAST-MI) Investigators. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. N Engl J Med 2009;360:111-222. [ID 84678](#)
 30. Collet J-P, Hulot J-S, Pena A, Villard E, Esteve J-B, Silvain J, Payot L, Brugier D, Cayla G, Beygui F, Bensimon G, Funck-Brentano C, Montalescot G. Cytochrome P450 2C19 polymorphism in young patients treated with clopidogrel after myocardial infarction: a cohort study. Lancet 2009; 373:309-17. [ID 84680](#)
 31. Freedman JE, Hylek EM. Clopidogrel genetics and drug responsiveness. N Engl J Med 2009;360: 411-13. [ID 85050](#)
 32. Storey RF. Clopidogrel in acute coronary syndrome: to genotype or not? Lancet 2009;373:276-78. [ID 84681](#)
 33. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. N Engl J Med 2001;345:494-502. [ID 58494](#)
 34. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). Lancet 1996;348:1329-32. [ID 30238](#)
 35. Davie A P, Love M P. CAPRIE trial. Lancet 1997;349:355. [ID 31124](#)
 36. Gilard M, Arnaud B, Cornily J-C, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, Mansourati J, Mottier D, Abgrall J-F, Bosch J. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin. The randomized double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) Study. J Am Coll Cardiol 2008;51:256-60. [ID 85049](#)
 37. Gurbel PA, Lau WC, Tantry US. Omeprazole. J Am Coll Cardiol 2008;51:261-63. [ID 82344](#)
 38. Kastelein JJP, Akdim F, Stroes ESG, Zwinderman AH, Bots ML, Stalenhoef AFH, Visseren FLJ, Sijbrands EJG, Trip MD, Stein EA, Gaudet D, Duivenvoorden R, Veltri EP, Marais AD, de Groot E, for the ENHANCE Investigators. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. N Engl J Med 2008;358:1431-43. [ID 82523](#)
 39. Mitka M. Cholesterol drug controversy continues. JAMA 2008;299:2266. [ID 83058](#)
 40. Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. N Engl J Med 2008;359:1357-66. [ID 84067](#)
 41. Fleming TR. Identifying and addressing safety signals in clinical trials. N Engl J Med 2008; 359:1400-02. [ID 84070](#)
 42. Drazen JM, D'Agostino RB, Ware JH, Morrissey S, Curfman GD. Ezetimibe and cancer - An uncertain association. N Engl J Med 2008;359:1398-99. [ID 84069](#)
 43. de Ferranti S, Ludwig DS. Storm over statins - The controversy surrounding pharmacologic treatment of children. N Engl J Med 2008;359:1309-12. [ID 84063](#)
 44. Bauchner H. Lipid screening and statins for kids? Journal Watch 2009;29:8. [ID 84967](#)
 45. Ravnkov U. Hypercholesterolemia. Should medical science ignore the past? BMJ 2008;337:648. [ID 84058](#)
 46. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2545-59. [ID 83114](#)
 47. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;358:2560-72. [ID 83115](#)
 48. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycaemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. N Engl J Med 2008;358:2630-32. [ID 83116](#)
 49. Cefalu WT. Glycemic targets and cardiovascular disease. N Engl J Med 2008;358:2633-35. [ID 83117](#)
 50. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD, for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;360:129-3. [ID 85069](#)
 51. Goodarzi MO, Psaty BM. Glucose lowering to control macrovascular disease in type 2 diabetes. Treating the wrong surrogate end point? JAMA 2008;300:2051-53. [ID 84431](#)
 52. Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Brancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S, McWalter R. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. BMJ 2008;337:1030-34. [ID 84195](#)

53. Hiatt WR. Aspirin for prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008;337:1005-06. [ID 84196](#)
54. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Kinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y, for the Japanese Primary Prevention of Atherosclerosis With Aspirin for Diabetes (JPAD) Trial Investigators. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2134-41. [ID 84492](#)
55. Nicolucci A. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in diabetes. Still an open question. *JAMA* 2008;300:2180-81. [ID 84494](#)
56. Meier C, Kraenzlin ME, Bodmer M, Jick SS, Jick H, Meier CR. Use of thiazolidinediones and fracture risk. *Arch Intern Med* 2008;168:820-25. [ID 82769](#)
57. Loke YK, Singh S, Furberg CD. Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:32-39. [ID 85099](#)
58. Lee TA, Pickard AS, Au DH, Bartle B, Weiss KB. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008;149:380-9. [ID 84050](#)
59. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008;300:1439-50. [ID 84028](#)
60. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M, for the UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008;359:1543-54. [ID 84159](#)
61. Singh S, Furberg CD, Loke YK. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:186. [ID 85073](#)
62. Sierra-Sánchez JF, Alegre-del Rey EJ, Cobo I. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2009;360:186-87. [ID 85074](#)
63. Yang Y-Y, Lewis JD, Esptein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296:2947-53. [ID 78767](#)
64. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis-related fractures. *CMAJ* 2008;179:319-26. [ID 84384](#)
65. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, Lakatos P, Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Hu H, Caminis J, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Hue TF, Sellmeyer D, Eriksen EF, Cummings SR, for the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22. [ID 79934](#)
66. Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007;356: 1895-96. [ID 80006](#)
67. Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008;168:826-31. [ID 82770](#)
68. Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F, Pedersen L, Chapurlat RD, Cummings SR, Baron JA. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008;336:813-16. [ID 82655](#)
69. Anónimo. Diphosphonates: douleurs osseuses, musculaires et articulaires. *Prescrire* 2008;28:670-71. [ID 83948](#)
70. van der Hooff CS, Dieleman JP, Siemes C, Aarnoudse A-JLHJ, Verhamme KMC, Stricker BhCh, Sturkenboom MCJM. Adverse drug reaction-related hospitalisations: a population-based cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:365-71. [ID 82714](#)
71. Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, Arber N, Levin B, Meinert CL, Martin B, Pater JL, Goss PE, Lance P, Obara S, Chew EY, Kim J, Arndt G, Hawk E, for the Cross Trial Safety Assessment Group. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. The Cross Trial Safety analysis. *Circulation* 2008;117:2104-13. [ID 84245](#)
72. Giner Galvany V, Marco Domingo TF, Martínez Tudela S, Esteban Giner MJ. Crisis hipertensa inducida por la toma de regaliz natural. *Med Clin (Barc)* 2008;130:599. [ID 82858](#)
73. Morell F, Orriols R, Lucas A, Morera J, Laporte JR. Pseudohiperaldosteronismo por ingestión de regaliz. *Med Clin (Barc)* 1983;80:49-50.
74. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment. A case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1813-17. [ID 82680](#)
75. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say "no". *Ann Intern Med* 2008;149:279-80. [ID 83816](#)
76. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib. A case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA* 2008;299:1800-12. [ID 82679](#)

77. Elliott C, Abadie R. Exploiting a research underclass in phase 1 clinical trials. *N Engl J Med* 2008;358:2316-17. [ID 83029](#)
78. Fowler JH, Christakis NA. Dynamic spread of happiness in a large social network: longitudinal analysis of the Framingham Heart Study social network. *BMJ* 2009;338:23-27. [ID 84974](#)

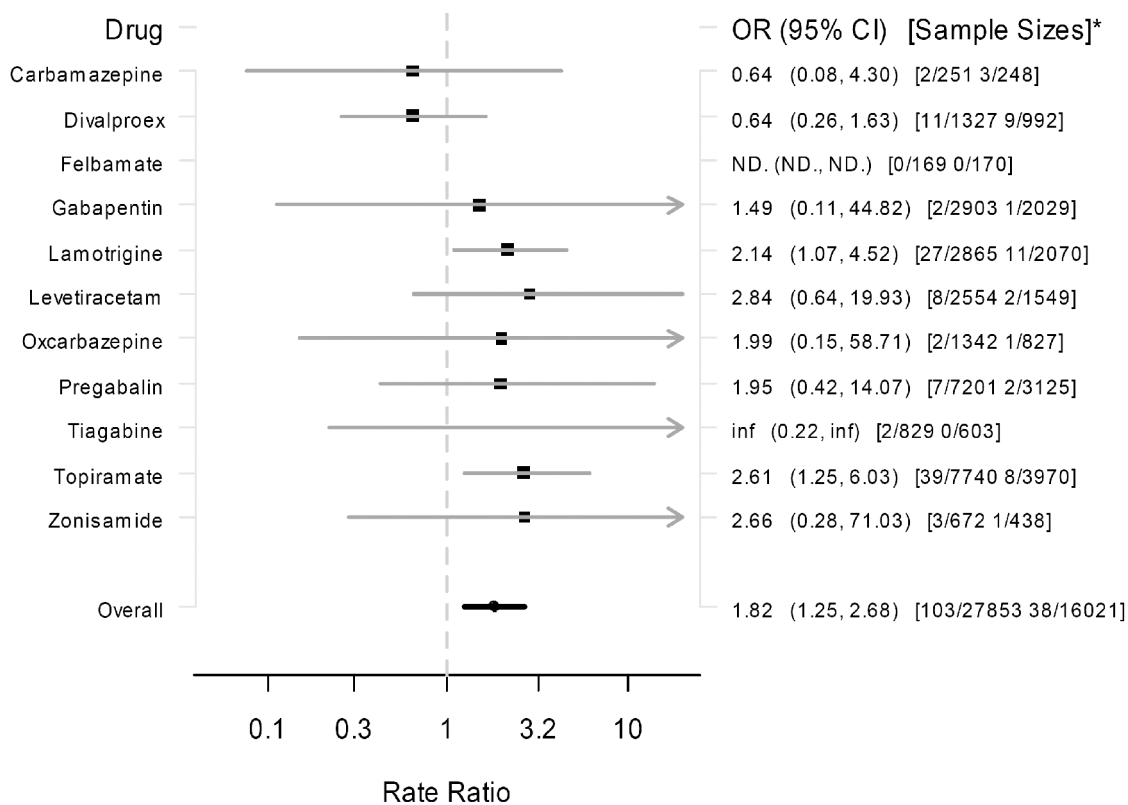


Figura 1. Risc relatiu d'ideació suïcida i comportament suïcida en una metanàlisi de 199 assaigs clínics controlats amb placebo amb 11 antiepilèptics, amb un total de 43.892 participants, dels quals 27.863 havien estat aleatoritzats a l'antiepilèptic.
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4372b1-01-FDA.pdf>